

VU Research Portal

Lessen over leven

Beelen, R.H.J.

2003

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Beelen, R. H. J. (2003). *Lessen over leven*. VU-Boekhandel/Uitgeverij.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

00068

ZB

prof.dr. R.H.J. Beelen

Lessen over leven

vrije Universiteit



- 00068.33

prof.dr. R.H.J. Beelen

Lessen over leven

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Celbiologie, in het bijzonder de algemene celbiologie, aan de faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit Amsterdam/ VU medisch centrum op 31 oktober 2003.

vrije Universiteit

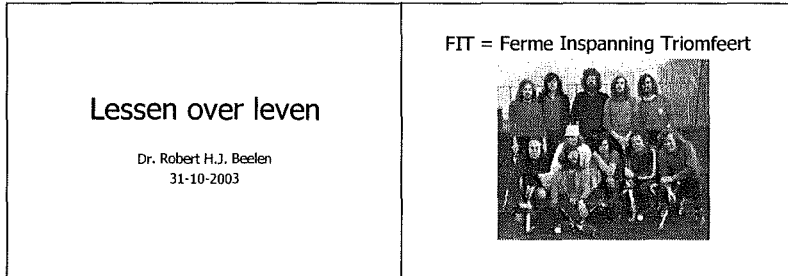
amsterdam





Mijnheer de rector,

dames en heren (Fig 1)



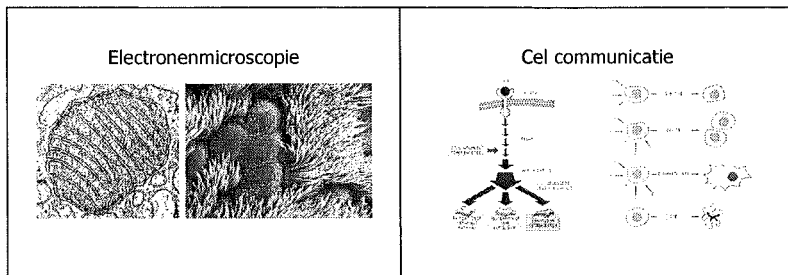
Tijdens mijn studie biochemie aan de Universiteit van Amsterdam begin jaren 70 was ik actief binnen een relatief klein hockeyclubje in Amsterdam-Oost gelegen bij de Schellingwouderbrug, buiten het zicht van de grote Amstelveense clubs. Dit is een foto van dit wat alternatieve elftal van deze hockeyclub genaamd FIT (Fig 2) dat echter toch tot soms indrukwekkende prestaties kwam wellicht geïnspireerd door het feit dat FIT de afkorting was van Ferme Inspanning Triomfeert. Misschien is het wel heel idealistisch om te denken dat ferme inspanning altijd zal triomferen, echter mijns inziens lijkt me dit geen verkeerde grondhouding. Tevens zou een eerste levensles kunnen zijn dat we ons bij een eerste beoordeling niet te veel door het uiterlijk moeten laten leiden, maar meer naar het innerlijk moeten kijken of de daadwerkelijke prestaties van een ieder.

Vandaag mag ik mijn rede uitspreken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar algemene celbiologie bij de afdeling moleculaire celbiologie van het VU medisch centrum. Hierbij wil ik u mijn visie voorleggen over de basale plaats van dit vakgebied in het onderwijs alsmede over de ontwikkelingen in het onderzoek en wat dat uiteindelijk betekent voor de patiënt en de maatschappij.

Algemene celbiologie

Wat betekent eigenlijk celbiologie? Letterlijk betekent dit “leer van het leven van de cel”. Wat zijn dat eigenlijk cellen? Ons lichaam bestaat uit organen, die op hun beurt weer opgebouwd zijn uit weefsels die op hun beurt weer opgebouwd zijn uit cellen. Een cel is de kleinste functionele eenheid binnen ons lichaam. Cellen hebben een groot aantal verschijningsvormen en het vermogen tot deling of differentiatie. Om cellen zichtbaar te maken gebruiken we de microscoop. Binnen de cel onderscheiden we weer verschillende celorganellen met verschillende functies. Zo onderscheiden we de kern met het DNA, waarin de genetische informatie zich bevindt. In de kern wordt ook het DNA overgeschreven in RNA dat de kern kan verlaten via een opening. Buiten de kern gaat het RNA naar het zogenaamde endoplasmatisch reticulum, de plaats waar de informatie van dit RNA wordt afgelezen. Dit resulteert in de productie van eiwitten, zoals bijvoorbeeld insuline in de pancreascellen, dat de suikerspiegel in ons bloed reguleert. Verder bevinden zich in de cel mitochondrien of te wel de

energiefabriekjes van onze cel. In kleine blaasjes, de lysosomen vindt de vertering plaats van afvalproducten en worden opgenomen bacteriën gedood en afgebroken. De cel heeft een zekere stevigheid door het zogenaamde cytoskelet van de cel zoals microtubuli. Tenslotte is er de plasma membraan via welke de cel communiceert met de omgeving. Als we verder vergroten bijvoorbeeld het energiefabriekje "het mitochondrium", dan gaat dat via electronenmikroskopie (Fig 3), waarmee we de bouw verder kunnen bestuderen of via scanning electronen microscopie die een 3-dimensionaal beeld geeft.



Zo ziet u hier de trilhaarcellen in onze luchtwegen die er voor zorgen dat ongerechtigheden worden verwijderd. Bij rokers wordt m.n. deze trilhaarbeweging verslechterd, vandaar dat zij gevoeliger zijn voor luchtweg infecties. Cellen functioneren net als wij mensen door communicatie. De cel heeft hiervoor allerlei receptoren op zijn celoppervlak die bij herkenning binnen in de cel aanleiding zijn tot een cascade van processen. Uiteindelijk kan dat resulteren in veranderingen in de regulatie van de stofwisseling, de gen expressie of bijvoorbeeld het cytoskelet van de cel. Kortom de reactie via receptoren op prikkels van buiten af zijn cruciaal voor de ontwikkeling van de cel, zoals bijvoorbeeld overleving, celdeling, differentiatie bijvoorbeeld voor onze afweer en celdood (Fig 4).

Steeds duidelijker is door de grote technische ontwikkelingen in het vakgebied dat in de levende cel tot op moleculair niveau visualisatie mogelijk wordt, moleculair wil zeggen de kleinste eenheid waaruit alles is opgebouwd. Zo blijkt dat veel ziekten uiteindelijk volledig zijn terug te voeren tot een stoornis op cellulair of moleculair niveau, dat wil zeggen ergens is er iets fout in de genetische informatie, of ergens wordt een fout eiwit geproduceerd, of de afbraak van een product verloopt niet goed. Zo is in de jaren 80 electronenmicroscopisch vastgesteld dat de seksueel overdraagbare ziekte AIDS wordt veroorzaakt door een virus. Later werd ontdekt dat het virus door receptoren op het celoppervlak de cellen van het immuunsysteem binnentreedt.

Onderwijs

Het celbiologisch onderwijs is in het huidig medisch curriculum ingebed in met name de blokken "Van molecuul tot cel", waarvan ik momenteel blokvoorzitter ben en "Van cel tot weefsels" in het 1^e jaar. In de latere jaren van de studie betreft het celbiologisch onderwijs vooral de microscopische bouw en functie van weefsels en organen. Hierbij zijn colleges, werkgroepen en practica belangrijke onderwijsvormen. Het VUmc had zich ten doel gesteld in september 2004 een nieuw medisch curriculum van start te laten gaan waarin uitgegaan wordt van 2 geheel nieuwe

principes. Naast kennisverwerving moet de arts in opleiding ook vanaf de start geschoold worden in 8 competenties die hij uiteindelijk nodig zal hebben om te functioneren als arts (medisch expert, communicator, zorgmanager, academicus, beroepsbeoefenaar, gezondheidsbevorderaar, samenwerker en zelfreflector (Fig 5)). Daarnaast zal zelfstudie aansluitend op de 2^e fase van het VWO alsmede werken in kleine groepen het uitgangspunt zijn. Elke week in het nieuwe curriculum zal starten met een patiëntens casus, vanwaar vervolgens zal worden bekeken wat er daadwerkelijk in de basis aan de hand is. Dit sluit naadloos aan op het probleem gestuurd onderwijs, waarmee reeds uitgebreid wordt geëxperimenteerd in het huidige curriculum (Fig 6).

Weekindeling Nieuw Curriculum	Rollen en Competenties VUmc-arts
<ul style="list-style-type: none"> • Veel zelfstudie/minder colleges • Openings sessie met patiënten casus • Klein groepsonderwijs in leergroepen en practica • Afsluiting week met leergroep en slotconferentie • Gericht op Rollen en Competenties 	<ul style="list-style-type: none"> • Medisch Expert • Communicator • Zorgmanager • Academicus • Beroepsbeoefenaar • Gezondheidsbevorderaar • Samenwerker • Zelfreflector

Daarnaast zal steeds worden gekeken of de kennisverwerving ook aansluit bij het leren van de 8 competenties noodzakelijk om een goede arts te worden.

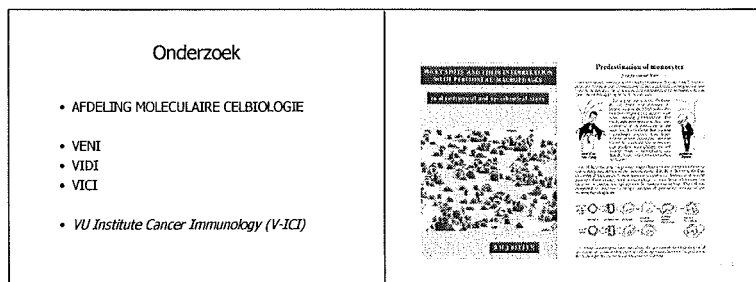
Inmiddels was de beslissende fase aangebroken, te weten of invoering op 1 september 2004 gerealiseerd kon worden. Vele disciplines zijn momenteel met elkaar in gesprek om dit theoretisch uitstekende model nu ook praktisch handen en voeten te geven. Immers de verhoogde instroom van 2850 1^e jaars Geneeskunde studenten in Nederland, waarvan 360 aan het VUmc, zal nu gerealiseerd moeten worden in kleingroeps onderwijs. De invoering van een nieuw curriculum staat of valt met de bereidheid van mensen om mee te denken in dit nieuwe concept: kortom hoe gaan wij de lessen over leven implementeren in het onderwijs? Dat zijn ferme inspanningen die geleverd moeten worden, met als uiteindelijk doel een betere opleiding en een hoger wervend vermogen van het VUmc in het land. Ik hoop hieraan als semester coördinator in het 1^e jaar van het nieuw curriculum te kunnen bijdragen.

Het nieuwe logo hiervan is voor mij KOMPAS-2010, gericht op de eerste VUmc arts nieuwe stijl die in 2010 zou moeten worden afgeleverd. Deze week is besloten om de invoering 1 jaar uit te stellen om daadwerkelijk onze doelstelling te halen, het kompas ligt nu dus op 2011. Daarnaast moet ons streven zijn ook in de masteropleidingen (aansluitend op de bachelor medische biologie, maar ook bijvoorbeeld op bachelor HBO) het VUmc toonaangevend op de kaart te zetten. De recente erkenning van de VUmc topmaster oncologie in het land legt m.i. de lat waar het nieuwe medisch curriculum zich aan mag spiegelen. Laten we dus vooral niet te laag inzetten, het streven moet voor een ieder simpelweg zijn de VUmc-opleiding tot de beste van Nederland te maken.

Onderzoek

M.b.t. het celbiologisch en immunologisch onderzoek maakt onze afdeling stormachtige ontwikkelingen door. Hierbij is veel geïnvesteerd, maar dit lijkt zich ook nu terug te betalen in het feit dat onze afdeling een zeer hoog wervend vermogen heeft m.b.t. het verkrijgen van onderzoeks-subsidies in het land. Zo werden bij het meest prestigieuze NWO-programma VENI-VIDI-VICI 2 van de 40 landelijk te vergeven VENI subsidies verkregen en werden binnen het VIDI-programma zelfs 3 van de in totaal 20 landelijk te verkrijgen subsidies binnengehaald door onze afdeling (Fig 7). Onze afdeling lijkt dus de slogan VENI-VIDI-VICI (ik kwam, ik zag, ik overwon) zeer letterlijk te nemen, en gezien het feit dat er recent een herschikking is gekomen van de VU-onderzoeksinstituten waar het meeste onderzoek nu zit binnen het VU Institute Cancer Immunology (afgekort V-ICI), moet de eerste VICI-subsidie NWO slechts een kwestie van tijd zijn.

Mijn eigen proefschrift 20 jaar geleden had als titel "Milky spots in het omentum (een soort lokaal ontstekingshaard in het buikvlies) en de interrelatie met peritoneale macrofagen (een belangrijke witte bloedcel in de afweer)". In die tijd was er een soort strijd gaande tussen 2 hoogleraren in Leiden over de predestinatie van de macrofaag in het weefsel, waarbij de een Prof. van Furth claimde dat die uit de zogenaamde monocyt in het bloed kwam en de ander Prof. Daems beweerde dat die lokaal deelde (Fig 8).

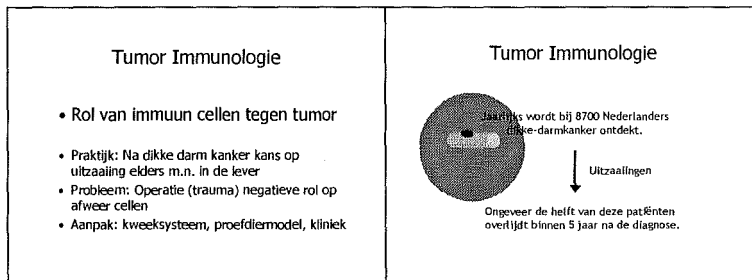


Aangezien mijn waarnemingen indertijd het meest aansloot bij het concept van van Furth verscheen in het toonaangevend tijdschrift Immunology Today hierover een artikel waar deze strijd werd vergeleken met de theologische twist over humane predestinatie door de twee Leidse theologen Armenius en Gomar uit de 17^e eeuw, die kennelijk door mij aan de VU was beslist. Gomar immers geloofde dat de humane predestinatie godsdienstig volledig vast lag, Armenius dacht dat de mens daar zelf nog invloed op kon hebben. Het leek mij aardig u vandaag, het is per slot van rekening hervormingsdag en we zijn op de VU, dit kleine intermezzo niet te onthouden. Overigens blijkt nu 20 jaar later (zoals zo vaak) de waarheid in het midden te liggen.

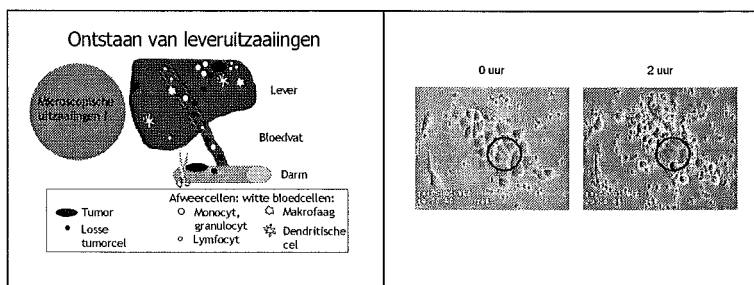
Aansluitend heb ik mij tijdens een 2-jarig verblijf bij Dr. William Walker in USA verdiept in de functionele aspecten van de macrofaag en dit in de loop der tijd geïmplementeerd naar de 2 belangrijkste onderzoekslijnen van onze huidige werkgroep. Hierbij is bewust de keus gemaakt te werken aan 2 lijnen van onderzoek waarbij direct de klinisch relevantie en onmiddellijke toepassing voorop staat. Kortom hoe kunnen onze fundamentele onderzoekslessen vertaald worden naar de patiënt.

Binnen de **tumorimmunologie** verrichten wij onderzoek naar de rol van ons afweer systeem in de preventie van uitzaaiingen van tumoren. Met uitzaaiingen bedoelen we dat tumorcellen vanuit de primaire tumor terecht komen in het bloed en van daaruit elders in het lichaam weer uitgroeien. Zo is bekend dat na dikke darm kanker die chirurgisch goed te behandelen is, er een kans is op uitzaaiingen naar de lever. Het probleem is hierbij dat de operatie tijdelijk leidt tot een verminderde afweer, wat de kans op uitzaaiing vergroot. Binnen onze groep kijken wij juist naar het effect van het chirurgisch trauma op de afweer in nauwe samenwerking met de Chirurgische Oncologie. Wij concentreren ons op de rol van bepaalde afweercellen uit het bloed, met name de zogenaamde granulocyten en macrofagen. We werken altijd via kweekstelsel, proefdiermodel en kliniek (fig 9).

Wat zijn de getallen: jaarlijks presenteren zich in Nederland 8700 mensen met dikke-darm kanker. Door het optreden van uitzaaiingen overlijdt uiteindelijk de helft binnen 5 jaar na deze diagnose, hierop willen wij nu interveniëren (fig 10).



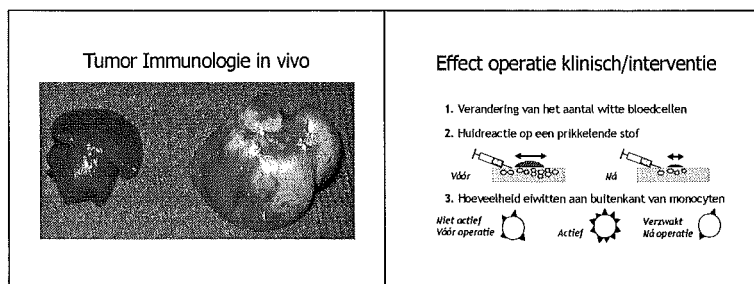
Hoe ontstaan deze uitzaaiingen? Via het bloed zouden tumor cellen elders terecht kunnen komen. Afweercellen worden geacht een enkele losse tumor cel op te ruimen als aangegeven in dit figuur (fig 11). De vraag is dus: hoe deze balans te beïnvloeden? Wat is nu onze aanpak. Via receptoren, u weet nog wel het communicatiemiddel op het celoppervlak is het de bedoeling dat een brug wordt gemaakt tussen een antilichaam tegen weer een herkenningspunt op de tumorcel: antilichaam immunotherapie, wat moet resulteren in de dood van de tumor cel. Deze lijn van onderzoek is door Marjolein van Egmond verder tot ontwikkeling gebracht wat uiteindelijk resulteert in het volgende beeld in een kweekbakje. U ziet hier dat de tumor cellen worden aangevallen en ten gronde gaan, zoals nogmaals samengevat in het begin- en eindbeeld in het volgende plaatje (fig 12).



Kunnen deze afweer cellen ook actief naar de tumor migreren? In een 3-dimensionaal model, ziet u wat er daadwerkelijk gebeurt. De grote cellen zijn de tumorcellen die worden geïnfilteerd door de afweercellen, dat zijn de kleine cellen. U ziet dat actief de migratie op gang komt en efficiënt de kanker cel wordt gedood, een model waarvoor recent VENI-subsidie werd verkregen. Kortom, in kweek, ook wel genaamd in vitro, kunnen onze afweercellen wel degelijk de tumor cel doden. Maar hoe zit het dan in vivo, dus hoe zit het in het levende organisme?

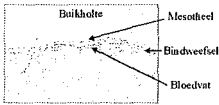
Wij beschikken over een aantal proefdiermodellen, o.m. een rat lever tumor uitzaaiingsmodel, wat heel sterk lijkt op de relevante situatie bij de dikke darm patiënt. In deze in vivo situatie willen wij dan de rol bestuderen van de afweer cellen m.n. de macrofaag. We kunnen dus bijvoorbeeld de macrofaag tijdelijk uitschakelen wat u geïllustreerd ziet in het volgende plaatje. Alle bruine cellen in het linkerplaatje zijn de levermacrofagen en u ziet in het rechterplaatje zijn zij uitgeschakeld. Wat gebeurt er nu als onder deze condities tumorcellen worden toegediend? Het resultaat was verbluffend: als de macrofaag wordt uitgeschakeld groeit de tumor veel sneller uit (fig 13). Dus onze inspanningen moeten er op gericht zijn deze macrofagen te activeren, zoals inderdaad door ons met met groeifactoren werd aangetoond.

Welke lessen leren wij hieruit voor de patiënt? Wij weten dat juist na operatie het afweersysteem onderdrukt is en er juist dan tumor cellen vrijkomen. Zoals aangegeven (fig 14) is het aantal cellen in het bloed veranderd, de huidreactie door onze afweercellen ligt plat na operatie en ook actieve eiwitten zijn verdwenen op het celoppervlak van de monocyt.



Dat is dus geen gunstige situatie voor de patiënt en zou juist aanleiding kunnen geven tot uitzaaïing. De groeifactor die gunstige effecten gaf in het proefdiermodel is nu voor de operatie en tijdens en na de operatie gegeven aan een groep patiënten. Wat bleek: het aantal witte bloedcellen neemt toe, de huidreactie werd hersteld en de actieve eiwitten op de monocyt zakten niet in na operatie. Of deze zogenaamde immunomodulatie ook resulteert in een verbeterd overleven zal de naaste toekomst moeten leren.

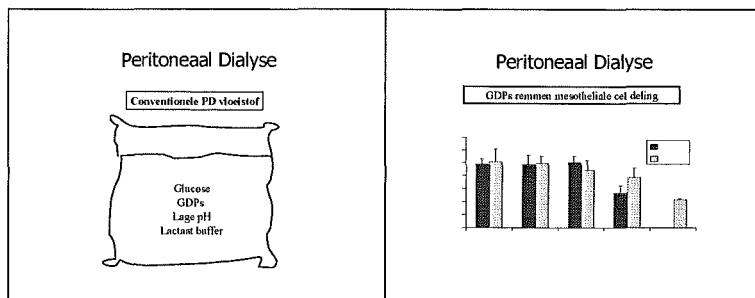
De tweede belangrijke lijn van onderzoek binnen onze groep is gericht op **peritoneale dialyse**. Nierpatiënten moeten noodgedwongen hun bloed twee maal per week laten zuiveren van alle ongerechtigheden door aan een machine in het ziekenhuis te liggen. Een goed alternatief hiervoor is bloedzuivering via de buikholte en ook hier gaat het celbiologisch onderzoek, in nauwe samenwerking met de afdeling nierziekten, weer via celkweek, proefdiermodel en kliniek (fig 15). In de volgende cartoon ziet u wat we bedoelen met continue ambulante peritoneale dialyse. Via de zwaartekracht loopt dialysevloeistof naar binnen. Het bloed wordt gezuiverd in de buikholte via het osmotisch agens glucose, de patiënt is ambulant (loopt rond buiten ziekenhuis) en via de zwaartekracht wordt de vloeistof weer afgevoerd (4x per dag en nacht). Dit uitstekende alternatief voor de hemodialyse wordt in Nederland door ruim 1/3 van de nierpatiënten toegepast dat wil zeggen ruim 1500 personen, wereldwijd bijna 100.000. Echter zoal Cruijf al zei ieder voordeel heb zijn nadeel en complicaties bij deze therapie zijn aangegeven in het volgende plaatje (fig 16) te weten ultrafiltratiefalen en buikvliesontsteking.

Peritoneaal Dialyse	Complicaties by peritoneaal dialyse
<ul style="list-style-type: none"> • Wat is het, wat zijn de complicaties, waardoor? • Aanpak celbiologisch onderzoek in vitro: kweek • Aanpak celbiologisch onderzoek in vivo: rat model • Implementatie naar patiënt: klinische trial 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ultrafiltratie falen 2. Peritonitis  <p>The diagram illustrates the peritoneal cavity. It shows a rectangular area representing the 'Buikholte' (peritoneal cavity). Inside, there is a layer labeled 'Mesothel' (mesothelium). Below this, there is a layer labeled 'Blauwvloeistof' (blue fluid, representing dialysis fluid). At the bottom, there is a layer labeled 'Bloedvat' (blood vessel). Arrows point from the labels to their respective parts in the diagram.</p>

De belangrijkste cellen zijn, naast de afweer cellen, de cellen die de buikholte afdekken namelijk het zogenaamde mesothel. Eerder onderzoek in onze groep van o.m. Michiel Betjes en Caroline Visser heeft aangetoond dat dit mesothel gezond moet blijven om peritoneaal dialyse ook langdurig te kunnen blijven toepassen. Wat zit er dan wel in de dialyse vloeistof wat schadelijk zou kunnen zijn (fig 17)? Er zit glucose in, die zorgt voor de uitwisseling dus feitelijk onmisbaar; glucosedegradatieproducten ofwel GDP's genoemd die ontstaan bij de sterilisatie, de pH dat wil zeggen de zuurgraad is laag en er is het volume van de buffer. Waarschijnlijk draagt elk element bij aan het feit dat de continue blootstelling hieraan op de lange duur beschadigingen veroorzaakt. Het is aan ons het mechanisme te ontdekken dat de schade veroorzaakt en daarop bijstellingen te doen, overigens in

nauwe samenwerking met de Nierstichting, maar ook met de Industrie die graag hun product verbeterd zien.

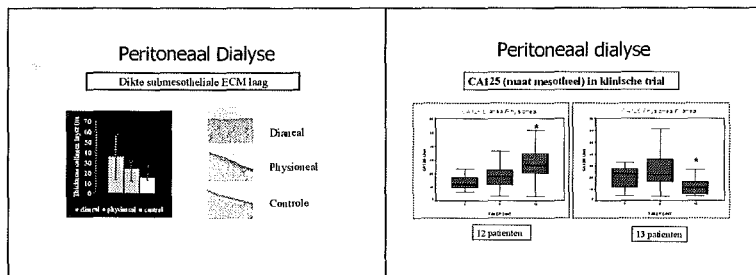
In kweek, in vitro dus, zien wij dat het mesotheel cel inderdaad GDP's (de glucose afbraakproducten dus) opneemt, zoals kan worden aangetoond met immunohistochemische kleuringen. En deze GDP's blijken dan weer de celdeling van mesotheel cellen te remmen (fig 18).



Als we kijken naar andere parameters dan zien we dat in een door ons gebruikt ratten model voor dialyse vloeistoffen in vivo meer bloedvaatjes ontstaan, een slecht teken. Tevens zien we dat de submesotheliale tussenlaag wordt verdikt, wat niet goed is voor de ultrafiltratie (fig 19). Maar er is ook goed nieuws in dit plaatje: een nieuw ontwikkelde vloeistof met minder GDP's en hogere pH blijkt veel minder schade te geven in het proefdiermodel. Ook de bacteriële killing wordt nadelig beïnvloed door de standaard vloeistof, wat dus een van de redenen voor buikvliesontsteking zou kunnen zijn. Opnieuw blijkt de nieuwe vloeistof veel gunstiger te zijn.

Videomicroscopie laat zien dat het rollen van de witte bloed cellen (de afweer cellen) ook wordt beïnvloed door de peritoneaal dialyse, ook hier blijkt de nieuwe vloeistof gunstiger. Resumerend: de in vitro data en de in vivo data zijn er op gericht de mechanismen bloot te leggen, op grond hiervan nieuwe vloeistoffen te ontwikkelen en deze vervolgens te testen. Dit blijkt positief uit te pakken en dus is dit inmiddels geïmplementeerd naar de patiënt.

In het volgende plaatje ziet u dat CA 125 (fig 20), een maat voor het intact blijven van het mesotheel omhoog gaat bij overschakelen op de nieuwe vloeistof en vice versa.



Inmiddels is duidelijk dat hier daadwerkelijk winst is behaald in de klinische situatie, de patiënten krijgen ook minder vaak buikvliesontsteking en dus is de kwaliteit van leven van deze dialyse patiënten sterk verbeterd. Ook van de onderzoekers in onze groep mag resumerend worden verwacht dat zij getriggerd door de mogelijke toepassing zich ferme inspanningen zullen opleggen om tenslotte een resultaat neer te zetten, wat daadwerkelijk leidt tot een verbeterde behandeling. Deze lessen leiden dus tot grotere kwaliteit van leven en simpelweg ook van overleven.

Maatschappij

Zoals u wellicht is opgevallen wordt in ons onderzoek naast de in vitro systemen gebruik gemaakt van relevante proefdiermodellen voorafgaand aan de klinische toepassing, voor mij als onderzoeker een *conditio sine qua non*. Uiteraard worden zowel u als ik veelvuldig geconfronteerd met de veelal erg gemakkelijke reclames van proefdiervrij. Daarnaast zal ik u denk ik niets nieuws vertellen als ik meld dat medewerkers bij het primatencentrum regelmatig worden bedreigd door een aantal doorgeslagen proefdierbevrjders. Misschien is het wel nieuw voor u om te horen dat ook het VUmc al bezoek heeft gehad van deze personen, die zoals de laatste tijd in het nieuws is geweest zich redelijk intolerant opstellen in de discussies en iedereen die met proefdieren werkt verketteren. Wat is nu de praktijk van het proefdieronderzoek (fig 21)?

Net zoals bij experimenteelonderzoek op mensen er een medisch ethische commissie is doe dit beoordeelt, bestaat er een dier ethische commissie waar elk voorstel voor het werken met proefdieren aan moet worden voorgelegd. Elke handeling met het proefdier dient zorgvuldig te worden uitgeschreven, elke mate van ongerief dient gedetailleerd te worden onderbouwd. Er kan nooit een proef plaats vinden als het proefdierprotocol niet geaccordeerd is, er mag niet eens een bestelling plaats vinden. Binnen het protocol wordt elk proefdier geteld. Van elk proefdier wordt dagelijks een welzijnsdagboek bijgehouden door de proefdiervverzorgers en biotechnici, professionals met een grote liefde voor dieren, die bij elke onregelmatigheid onmiddellijk zullen ingrijpen. Ook in het weekend komt men zowel op zaterdag als zondag terug om scherp te analyseren of alles volgens protocol verloopt. Onderzoekers mogen alleen werken met proefdieren als zij een grondige extra opleiding hebben gedaan en hiervoor examen hebben gedaan, de zogenaamde artikel 9 status.

En tenslotte het belangrijkste: proefdiervexperimenten zijn alleen toegestaan als er geen andere alternatieven voor handen zijn.

De praktijk van het proefdieronderzoek is goed geïllustreerd in de praktijk van een postdoc die de dagelijkse toediening doet van de vloeistof in een experiment voor de peritoneaal dialyse. Net als bij een patiënt is er katheter aangebracht, die bij de rat doorgetunneld is naar de nek, zodat het dier hier vrijwel geen hinder van ondervindt. Tijdens de toediening zijn de ratten volkomen mak, in tegenstelling tot reclames waarmee proefdiervrij de markt op trekt. Dit is dus goed vergelijkbaar met de patiënt, die dit overigens vier keer per dag moet doen.

Praktijk van het proefdieronderzoek	Praktijk van het proefdieronderzoek
<ul style="list-style-type: none"> • Dier Ethische Commissie • Elke handeling beschrijven • Elk proefdier wordt getekd • Welzijnsdagboek • Professionals: biotechnic/artikel 9 • Alleen als er geen alternatieven zijn 	<ul style="list-style-type: none"> • Kweken in vitro • Werkt het daadwerkelijk in vivo: proefdier • Toepassing in de kliniek: lessen overleven

Uiteindelijk moet u zich realiseren dat het altijd gaat via een standaard regime (fig 22): - Kweken in vitro, - werkt het ook in vivo: proefdier, - toepassing kliniek: lessen overleven. Als u toch van mening bent dat het absoluut niet kan realiseert u zich dan ook dat u niet met een klacht naar de dokter moet gaan, want geneesmiddelen die u krijgt voorgeschreven zullen altijd via deze lijn zijn ontwikkeld. Resumerend hebben deze celbiologische lessen reeds geresulteerd in overleven en bijgedragen aan kwaliteit van leven voor de patiënt. Dit is de motivatie van waaruit onze groep ook in de toekomst te werk zal gaan.

Dankwoord

Mijnheer de rector, dames en heren ik heb u in vogelvlucht meegenomen langs het vakgebied, het onderwijs, het onderzoek en de maatschappij en de uitdagingen die voor ons liggen. Met ons bedoel ik dan ook een groot aantal mensen en instanties die deze benoeming hebben mogelijk gemaakt en die ik hiervoor gaarne wil bedanken:

In de eerste plaats mijn dank aan het Bestuur van de Vereniging en het College van bestuur van de Vrije Universiteit voor het in mij gestelde vertrouwen en voor mijn benoeming.

Eveneens dank ik de Raad van Bestuur van het VUmc, m.n. de decaan Professor van der Veen voor de betrokkenheid, de steun en het geschenken vertrouwen

Het onderwijsinstituut dank ik voor de plezierige samenwerking in het huidige curriculum en met name de wijze waarop wij op pad zijn binnen het nieuwe curriculum. Het onderzoeksinstituut V-ICI ben ik dankbaar voor de wijze waarop het onderzoek momenteel geherstructureerd wordt en de daadkrachtige wijze waarop de masters oncologie en immunologie hier zijn ondergebracht

De afdeling Moleculaire Celbiologie en in het bijzonder Prof. Christien Dijkstra ben ik dankbaar voor de wijze waarop de afdeling wordt geleid en de samenwerking, betrokkenheid, steun en vertrouwen die tussen ons aanwezig is op elk gebied. De collega-werkgroepeliders van onze afdeling en al hun medewerkers ben ik dankbaar

voor de samenwerking op het gebied van onderwijs en onderzoek. Zeker wil ik hier niet vergeten de cruciale ondersteuning van Francoise Willemse, Edith van der Velden, Erwin van Gelderop, Bianca Jongmans, Dennis Bogaert en Nico Blijleven, jullie zijn top.

Binnen de peritoneaal dialyse onderzoekslijn ben ik dankbaar voor de samenwerking met Prof. Lameire en zijn groep uit Gent, Prof. Krediet en zijn groep van het AMC. Binnen het VUmc dank ik met name Prof. Piet ter Wee, hoofd afdeling Nierziekten en zijn groep, m.n. Dr. Frans van Ittersum, voor de nauwe en vruchtbare samenwerking, Dr. Schalkwijk vanuit het CCL, alsmede Prof. Tangelder en zijn groep vanuit de Fysiologie. Daarnaast dank ik de Nierstichting Nederland voor de continue support vanaf 1987 voor ons onderzoek en de Industrie met name de firma Baxter Europe en Baxter Nederland voor de ondersteuning en de harmonieuze wijze waarop dit gebeurt.

Binnen de eigen groene peritoneale celbiologie groep ben ik Jaap van den Born dankbaar voor de wijze waarop hij de peritoneale dialyse lijn aanstuurt met de postdocs Liesbeth Hekking en Mamad Zareie, de AIO's Angelique Welten en Patricia Celie, en de analisten Eelco Keuning en Nanne Pauw

Binnen de tumor immunologie ben ik dankbaar voor de samenwerking met Prof. Jan van der Winkel uit Utrecht, Dr. Peter Kuppen uit Leiden en Prof. Jeekel uit Rotterdam. Binnen het VUmc dank ik met name Prof. Sybren Meijer, hoofd afdeling Chirurgische Oncologie en zijn collega's Dr. Joost van der Sijp, Prof. Paul van Leeuwen en Prof. Miguel Cuesta voor de nauwe en vruchtbare samenwerking, alsmede Prof. Rick Scheper en Dr. Mary Blomberg van de Pathologie en Dr. Arjan van de Loosdrecht van de Hematologie. Tenslotte dank ik de Nederlandse Kankerbestrijding voor de support gedurende de afgelopen jaren.

Binnen de eigen groene peritoneale celbiologie groep ben ik Marjolein van Egmond dankbaar voor de wijze waarop zij de tumor immunologie lijn aanstuurt met de promovendi Anneke Mels, Marielle Otten, Martijn Boomsma, Steven Oosterling en Gerben van der Bij, alsmede de kernanalist Kees Tuk en analisten Edith Slot en Esther Rudolph.

Tenslotte dank ik binnen de eigen groene groep Nelleke Richters voor haar rol in het brandwonden onderzoek, Ed Kamperdijk voor zijn ongelofelijke inzet in het onderwijs, Donna Broekhuis-Fluitsma expert op het immuno-EM gebied, Inge Schadee-Eestermans allround analist en expert in levenslessen en uiteraard alle medewerkers die eerder binnen onze groep werkzaam zijn geweest

Mijn familie. Dyske, Paul en Maarten jullie zijn het beste wat een vader zich kan wensen. Ik ben trots op jullie alle 3, daarbij Paul jij hebt ons de mooiste lessen overleven geleerd, ik bewonder je. Tenslotte Jos wij delen al meer dan 25 jaar lief en leed. Bedankt voor alles, ik hou van je

Ik heb gezegd.

onderzoeken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren
geven veronderstellen bevestigen luisteren verwonderen waarnemen verwijzen vergelijken verbinden
en doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren
oeken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren verwonderen waarnemen verwijzen vergelijken verbinden
oeken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren v
zoeken doorgeven veronderstellen bevestige
oeken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren verwonderen waarnemen verwijzen vergelijk
derzoeken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren
wonderen waarnemen verwijzen vergelijken verbinden toetsen onderzoeken doorgeven veronderstel



VU Boekhandel/Uitgeverij Amsterdam
ISBN 90 - 5383 - 906 - 2